



TITLE:

The Syntheses of B-Azasteroids and the Stereo-chemistry of B-Norsteroids(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Morisawa, Yasuhiro

CITATION:

Morisawa, Yasuhiro. The Syntheses of B-Azasteroids and the Stereo-chemistry of B-Norsteroids. 京都大学, 1964, 農学博士

ISSUE DATE:

1964-12-22

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211411>

RIGHT:

氏 名	森 澤 靖 弘 もり さわ やす ひろ
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	論 農 博 第 69 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 12 月 22 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	The Syntheses of B-Azasteroids and the Stereochemistry of B-Norsteroids (B-アザステロイドの合成およびB-ノルステロイドの立体化学)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小野寺幸之進 教 授 三井哲夫 教 授 中 島 稔

論 文 内 容 の 要 旨

近年ステロイドの生物活性の特異性は分子全体の立体的な形と電子分布によるという観点から種々なステロイドの合成が報告されている。この論文は特異な生理作用を期待して、天然ステロイド分子の立体的形状をもったまま B 環に N 原子を導入した B-azasteroid の合成ならびに合成中間体の B-norsteroid の立体構造を論じたものである。

まず B-azasteroid 合成の基本的な反応として、 3β -acetoxy- Δ^5 -7-oxo-steroid から出発して生成する 2 種類のオゾン酸化生成物を ammonolysis すると 6-azasteroid が生成する。しかし、この方法では C5 のケトンに対して β 位の酸素置換基が離脱し易い欠点があるので別の合成法を考案して、出発物質として必要な Δ^5 -B-norsteroid 合成の改良法を確立した。 3β -Acetoxy- Δ^5 -steroid をオゾン酸化し、還元して 3β -acetoxy-5-oxo-5, 6-*seco*-steroid-6-aldehyde とし、これをアルドール縮合、酸化、脱炭酸反応によって 3β -acetoxy- Δ^5 -B-norsteroid をえた。

この物質をハイドロボレイションによって 6α -オキシ誘導体とし、ついで酸化して 3β -acetoxy-6-oxo-B-nor-5 α -steroid をえた。また B-norcholesterol tosylate 誘導体を還元して 3α -5 cyclo 誘導体とし、ハイドロボレイションによって 6α -hydroxyl 体をえた。これは新しい型の加水反応である。ついで酸化反応によって 3-desoxy-6-oxo-B-nor-5 α -cholestane をえた。この物質の 5β 異性体を Joska の方法で合成し、合成途上の α -epoxide の立体配位を NMR で決定した。こうしてえられる B-nor-6-oxo-steroid のオキシムをベックマン転位によってラクタムとし、 LiAlH_4 で還元して 5 α -6-aza- および 7-aza-steroid ならびに 5β 異性体をえた。

これらの B-(6 および 7) aza- 5β -steroid の構造は中間体のラクタムを 3β -acetoxy-6-oxo-B-nor- 5β -steroid から誘導されるラクトンの構造と関連づけることによって決定した。また天然の B-nor-5 α -steroid の A 環と同様に合成中間体の 3β -置換-B-nor-5 α -steroid の A 環は chair 型であり、B-nor-5 α -cholestan-3, 6-dione の A 環も chair 型であることを NMR および conformational analysis に

よって確認した。一方, 3β -acetoxy-6-oxo-B-nor- 5β -steroid の A 環は 19-CH_3 および $3\alpha\text{-H}$ のケミカルシフトにもとづいて upward boat 型をとると結論した。

3β -Acetoxy-6-oxo-B-nor- 5β -steroid の酸またはアルカリによる転位体 3β -hydroxyl-6-oxo-B-nor- 5β , 8α -steroid の C8 配位が α であることは, NMR で 18-CH_3 の高磁場シフトにより, また 6β -オキシ誘導体の 8α は 18-CH_3 , 19-CH_3 が, とともに低磁場にシフトすることにより決定した。一方 5β であることはオキシケトンおよびアセトキシケトン誘導体の $3\alpha\text{-H}$ が異常に高磁場シフトすることにより明らかである。これと conformational analysis とにより A 環は 3β -equatorial chair 型あるいは downward boat 型をとると結論される。

論文審査の結果の要旨

ステロイドの環にヘテロ原子を導入して異項環を形成させると分子内で電子分布の変動がおこって, 特異的な生物活性の発現が期待される。このような観点による azasteroid の合成がこれまでに報告されていたが, その多くは環の拡大をとまなうものであった。一方, 酵素作用に対する見地からみて B 環が 6 員環のままのヘテロステロイドは天然ステロイドと同じ酵素系と反応するものと考えられる。そこでこの論文の著者は 6 員環をもつ B-azasteroid の合成を考究してステロイドの化学と生化学の新しい分野の端緒を開いたもので, すぐれた業績である。

著者は B-azasteroid の合成法を検討して, その出発物質となる 3β -acetoxy- Δ^5 -7-oxo-steroid のオゾン酸化生成物中に, 新しく中性物質が存在することを見出して, その構造を決定した。これを用いて数種類の B-azasteroid を合成したが, この方法は B-azasteroid の合成法としては適当でないことを指摘している。より有利な合成法として B-norsteroid を経由する方法を検討して, 3β -acetoxy- Δ^5 -B-norsteroid の便利な合成法を確立するとともに, その途上で新しいハイドロボレイションの型を見出している。

ついで合成した数種類の B-norsteroid の A 環の conformation を決定するとともに, B-nor-steroid oxime から出発して 6-aza- 5α - および 5β -, 7-aza- 5α - および 5β -steroid を合成して, aza- 5β -steroid の立体構造を決定しステロイドの立体化学上の重要な知見をえた。

以上のようにこの論文はステロイドの有機合成化学および立体化学に貢献するところきわめて大きい。よって本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。